

Asymmetric Total Synthesis of (-)-Merrilactone A

著者	佐藤 隆章
号	49
学位授与番号	2255
URL	http://hdl.handle.net/10097/39306

氏名・(本籍)	さ　　とう　　たか　　あき 佐　藤　隆　章
学位の種類	博　士(理　学)
学位記番号	理博第2255号
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Asymmetric Total Synthesis of (-)-Merrilactone A (-)-メリラクトンAの不斉全合成)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 山 本 嘉 則, 原 田 宣 之 助教授 井 上 将 行

論 文 目 次

Chapter 1. Introduction	
Chapter 2. Construction of Carbon Framework in Merrilactone A	
Chapter 3. Total Synthesis of (±)-Merrilactone A	
Chapter 4. Asymmetric Intramolecular Aldol Reaction	
Chapter 5. Diastereoselective Intramolecular Aldol Reaction of <i>Pseudo-meso</i> Substrate	
Chapter 6. Total Synthesis of (-)-Merrilactone A	
Chapter 7. Conclusion	
Appendix	
Experiment Section	

論 文 内 容 要 旨

第1章 序論

高齢化社会の到来にともない、加齢と関係の深いアルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経変性疾患が大きな社会問題となっている。しかし、その根本的な治療法は未だに確立されていない。これに対し、神経の生存・伸張・分化を促す内因性タンパク質である神経栄養因子(NTF)の投与が治療法として期待されてきた。しかし、NTFは生体内で分解されやすく、血液脳関門を通らないなど、実際の臨床には多くの問題を抱えている。そのため、NTFと同様な活性を有する非ペプチド系低分子化合物が注目を集め始めた。

中国産シキミ科植物 *illicium merrillianum* の果実から単離されたメリラクトンA (**1**) は、低濃度(0.01 μ M)で神経突起伸張活性・神経細胞生存保護作用を示すため、NTF様低分子化合物として期待されている。しかし、その活性発現機構は全く解明されていない。構造的には、高度に酸化され、5員環の縮環し

たかご型骨格を有しており、有機合成化学的に大変興味深い化合物である。そこで私は、実践的な不斉全合成による(-)-**1**の供給を目指し、研究を開始した。

第2章 メリラクトンAの炭素骨格の構築

まず始めに、ラセミ体での全合成を検討した。メリラクトンA (**1**) 全合成上の最大の課題は、高度に酸化された縮環骨格の立体選択的な構築である(Scheme 1)。基質の対称性を利用し、原料に対し試薬を2ヶ所同時に作用させる手法で、ジメチル無水マレイン酸**2**からメソ体の8員環ジケトン**3a**を効率的に合成した。**3a**に対し、分子内アルドール反応を用いて、メリラクトンA (**1**) に存在するビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する(±)-**4a**を合成した。この反応は、メソ化合物の非対称化と同時に、メリラクトンA (**1**) 中の4つの立体 (C4, C5, C6, C9) の相対配置を一度に決定する事ができ、大変効率的であった。

続いて、9位四級炭素中心を構築した。四級炭素の有用な合成方法は限られており、さらにメリラクトンA(**1**)では、中心の5員環上に2つの四級炭素と1つの三級水酸基を有するため立体的に非常に混んでおり、その構築は挑戦的な課題であった。そこで、強力かつ中性条件であるラジカル反応を用いて構築を試みた。 α -ブROMOアセタール**5**が1,4-エンジオン構造を有するため、9位での5-エキソ環化と1位での6-エンド環化の2つの可能性が考えられた。しかし、 α -ブROMOアセタール**5**を Bu_3SnH , BEt_3 で処理すると、9位炭素周辺の大きな立体障害に関わらず、5-エキソ環化体**6**のみを与えた。こうして、メリラクトンA (**1**) の3つの四級炭素をすべて導入した。

第3章 (±)-Merrilactone Aの全合成

ラジカル環化体**6**からメリラクトンA (**1**) の合成には、選択的な官能基変換や酸化度の調整が必要であった。試薬由来の選択性の制御が困難であり、高度に縮環した合成中間体の三次元的構造や配座の緻密な設計による制御が不可欠であった(Scheme 2)。

7位ケトンの立体選択的還元は大変困難であった。そこで、合成中間体の α 面の立体障害を軽減するためエノールエーテル構造を導入した**7**へと変換し、DIBAL還元したところ、望む β 水酸基を有する**8**を立体選択的に得ることができた。

続いてテトラオール**9**へ変換した後、7位、14位水酸基存在下、12位水酸基の位置選択的な酸化を検討した。テトラオール**9**を炭酸銀セライトで処理すると、始めにラクツールが酸化されたラクトンを経由した後、12位水酸基のみが酸化された**10**を与えた。この酸化では、7位二級水酸基が無保護であることが重要であり、これをTBS基で保護した基質では逆の選択性を示した。

得られた**10**から、オキセタンの構築を経て、(±)-Merrilactone A (**1**) の全合成を達成した。

第4章 不斉分子内アルドール反応

ラセミ体合成から不斉合成へ展開するには、鍵反応であるメソ体8員環ジケトン**3**の分子内アルドール反応において用いる塩基をアキラルな $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ からキラルな塩基に変えれば良いと考えた (Scheme 2)。不斉分子内アルドール反応において望む環化体**4**を得るには、8員環ジケトン**3**のエナントチオ選択的な脱プロトン化と生じたエノラート**11**のジアステレオ選択的なアルドール反応を同時に制御する必要があった。様々なキラル塩基、水酸基の保護基、反応温度を詳細に検討した結果、収率69%、60%で望む環化体**4b**を得ることができた。

第5章 擬似的なメソ体を利用したジアステレオ選択的分子内アルドール反応

ある程度、メソ化合物のエナントチオ選択的な脱プロトン化に成功したが、より実践的な合成ルートの

開発を目指した (Scheme 3)。不斉ジヒドロキシ化を経て合成したキラルなラクトン**14**と*cis*-ジクロロエチレン**13**のジアステレオ選択的な[2+2]-光付加環化により2つの連続した四級炭素を構築した後、ベンジル基と、より大きな立体障害を有するベンジル基類縁体である2,6-ビストリフルオロメチルベンジル基 (BTB) を導入した光学活性な8員環ジケトン**16**を合成した。これを $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ で処理すると立体障害の小さなベンジル基側の H_α のジアステレオ選択的な脱プロトン化、続く立体選択的なアルドール反応を経て、望む**18**を与えた。こうして、保護基を水酸基の保護という目的に加え、選択性を制御するデバイスとして用い、メリラクトンA (**1**) に存在するビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する光学活性な**18**の実践的合成法を開発した。

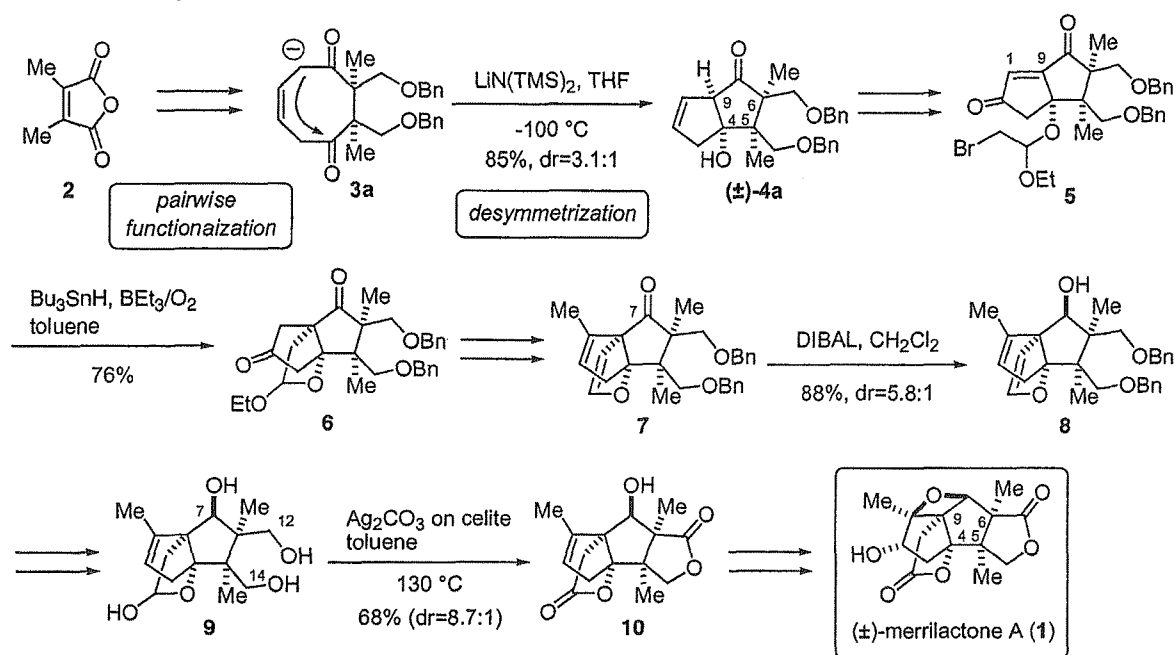
第6章

Scheme 1における中間体(±)-**4a**との類似から、得られた光学活性な**18**を既に開発済みのラセミ体合成のルートへ展開した。ラセミ体合成では、7位ケトンの還元の際、望む立体選択性を誘導するためエノールエーテル構造を有する**7**を用いた (Scheme 1)。しかし、BTB基を有する基質を同様にエノールエーテル体へ誘導したところ、非常に不安定であった。そこで、新たな還元基質としてラクトン**19**を合成した (Scheme 3)。この際、7位ケトンにおける還元の立体選択性が問題となったが、バッチ還元を用いると望む**9**を立体特異的に得ることができた。テトラオール**9**の炭酸銀セライトを用いた位置選択的な酸化、続くオキセタン構築を経て、(-)-メリラクトンA (**1**) の不斉全合成を達成した。

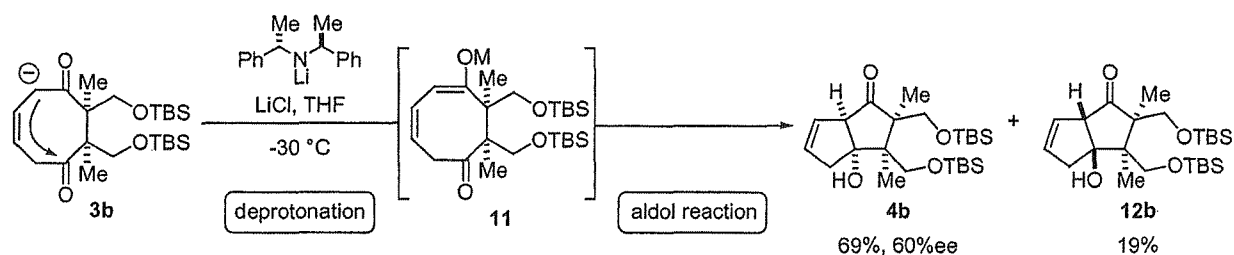
第7章

高度に酸化され複雑な骨格を有する(-)-メリラクトンA (**1**) の全合成の達成を通して、多くの新しい合成手法を提唱する事ができた。化合物の対称性を利用した合成とその非対称化反応、エノールエーテル構造による立体障害の軽減に代表される基質の三次元構造の制御、光反応を用いた2つの連続した四級炭素のジアステレオ選択的構築、オルト位に置換基を導入した保護基による選択性の制御など、有機合成の発展に大きく貢献した。また、開発した合成ルートによる実用的なメリラクトンA (**1**) の供給が可能になり、今まで未解明であったメリラクトンA (**1**) の生理活性発現機構の解析への可能性が開けた。将来、医学的・薬学的分野への展開を含めた、ますますの発展が期待される。

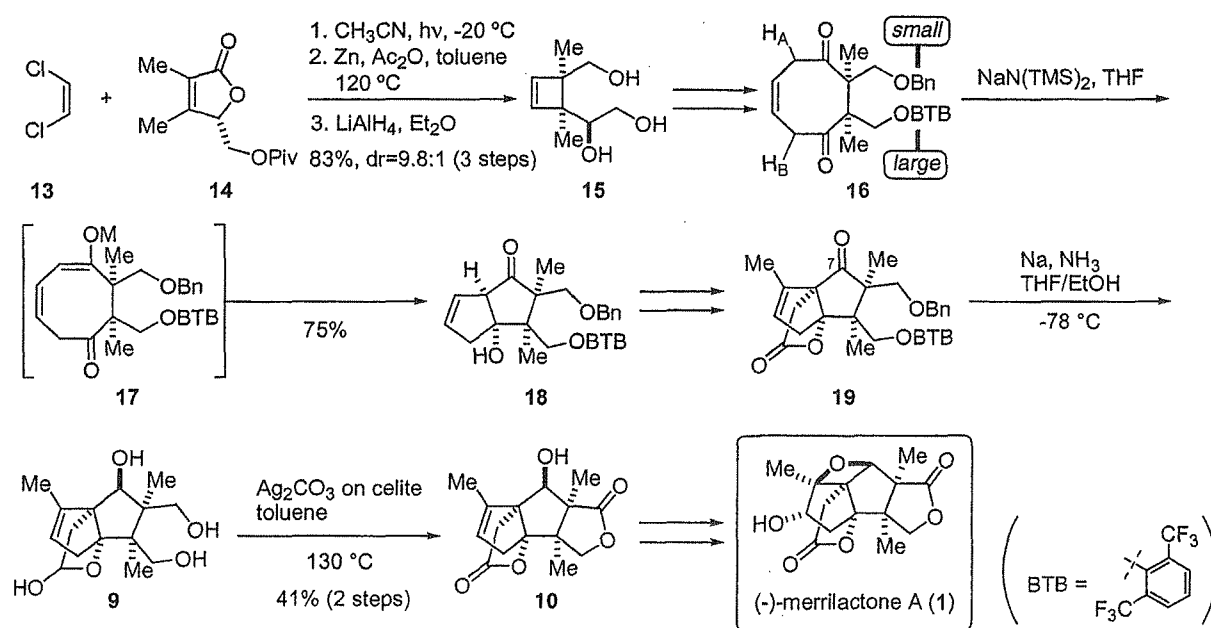
Scheme 1. Total synthesis of (±)-merrilactone A.



Scheme 2. Asymmetric intramolecular aldol reaction.



Scheme 3. Total synthesis of (-)-merrilactone A.



論文審査の結果の要旨

佐藤隆章の論文は、メリラクトンAの不斉全合成に関する七章から構成されている。中国産シキミ科植物の果実から単離されたメリラクトンAは、極めて低濃度で神経細胞突起伸展活性を示す天然有機化合物である。神経細胞の伸展、分化を促進する内因性タンパク質である神経栄養因子（NTF）と同様な活性を有する非ペプチド系脂溶性低分子化合物は、血液脳関門を通過すると予想され、アルツハイマーやパーキンソン病の治療薬となる可能性があり、注目され始めている重要な化合物である。メリラクトンAは、高度に酸化されたトポロジカルに大変複雑な5環性構造と四級不斉炭素を有し、合成化学的にも非常に魅力ある化合物である。著者は、ラセミ体のメリラクトンAの全合成に引き続き、天然型エナンチオマーの不斉全合成も達成した。

第一章では、メリラクトンAの構造と化学性、生物活性、および合成化学上の解決すべき問題について解説した。

第二章では、メリラクトンA全合成の最重要課題、すなわち高度に酸化された5環性縮環骨格の立体選択的構築法を開発した。メソ対称性構造を有する原料から出発する非常に効率的な分子内アルドール反応を用いて、4つの不斉炭素を一挙に構築した。更に、ラジカル反応を基盤とする四級炭素構築によって、メリラクトンAに必要な3つの四級炭素を含む炭素骨格の効率的合成法開発に成功した。

第三章では、非常に緻密な立体配座や立体障害解析に基づき、第二章で合成した鍵中間体の選択的酸化や官能基化等を経て、ラセミ体のメリラクトンAの全合成を達成した。

第四章では、メソ型8員環ジケトンの分子内アルドール反応を不斉化し、選択的不斉分子内アルドール反応を開発した。

第五章では、第四章で開発した不斉分子内アルドール反応をより実用的な反応に革新した。すなわち、疑似メソ体を基質としてジアステレオ選択的分子内アルドール反応を開発して、高選択的なメリラクトンA骨格の不斉合成法を実現した。

第六章では、第五章で得た光学的に純粋な中間体から、ラセミ体合成法に様々な改良を加えて天然型メリラクトンAの不斉全合成を達成した。

第七章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、佐藤隆章提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。